



TITLE:

複雑性尿路感染症に対する Amikacin静脈内点滴投与に関する 基礎的, 臨床的検討

AUTHOR(S):

児玉, 光人; 藤井, 元広; 仁平, 寛巳; 福重, 満; 中野, 博;
白石, 恒雄; 平山, 多秋; 松木, 暁; 梶尾, 克彦; 林, 睦雄

CITATION:

児玉, 光人 ...[et al]. 複雑性尿路感染症に対するAmikacin静脈内点滴投与に関する基礎的, 臨床的検討. 泌尿器科紀要 1981, 27(5): 603-620

ISSUE DATE:

1981-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122876>

RIGHT:

複雑性尿路感染症に対する Amikacin 静脈内点滴投与に 関する基礎的、臨床的検討

広島大学医学部泌尿器科学教室

児 玉 光 人
藤 井 元 広
仁 平 寛 己

県立広島病院泌尿器科

福 重 満

広島総合病院泌尿器科

中 野 博

松山赤十字病院泌尿器科

白 石 恒 雄

国立呉病院泌尿器科

平 山 多 秋

松 木 暁

国立福山病院泌尿器科

梶 尾 克 彦

尾道総合病院泌尿器科

林 睦 雄

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF INTRAVENOUS AMIKACIN (AMK) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Mitsuto KODAMA, Motohiro FUJII and Hiromi NIHIRA

From the Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University

Mitsuru FUKUSHIGE

From the Urological Clinic, Hiroshima Prefectural Hospital

Hiroshi NAKANO

From the Urological Clinic, Hiroshima General Hospital

Tsuneo SHIRAISHI

From the Urological Clinic, Matsuyama Red Cross Hospital

Masaaki HIRAYAMA and Satoru MATSUKI

From the Urological Clinic, Kure National Hospital

Katsuhiko KAJIO

From the Urological Clinic, Fukuyama National Hospital

Mutsuo HAYASHI

From the Urological Clinic, Onomichi General Hospital

In order to examine effectiveness, safety and usefulness of intravenous injection of amikacin (AMK), it was compared with intramuscular injection of AMK for treatment of complicated urinary tract infection.

Antimicrobial activity of AMK was also evaluated on clinically isolated gramnegative bacilli and pharmacokinetics of AMK was determined in patients with impaired renal function after one hour continuous intravenous administration.

The following results were obtained.

1) Antibacterial activities of AMK, DKB and GM were compared on the strains isolated from patients with urinary tract infections. The MIC of AMK was equal to that of GM and DKB against *E. coli* and *P. aeruginosa*, while it was superior to that of GM and DKB against *Serratia*.

2) Pharmacokinetics of AMK was determined in patients with impaired renal function, ranging Ccr from 30 to 80 ml/min, after one-hour intravenous administration of a 200 mg dose. Serum concentration of AMK revealed the peak of 12.7 to 23.8 $\mu\text{g/ml}$ within 15 minutes after intravenous administration. Urinary concentration of AMK showed over 200 $\mu\text{g/ml}$ and the excretion rates were 50.4 to 75.2% 5 hours after intravenous administration. In patients with 5 days administration of a dosage of 400 mg in 2 divided doses no accumulative tendency was observed.

3) AMK was administered for 5 days in a dosage of 400 mg in 2 divided doses. Drugs were administered intramuscularly in 31 patients and intravenously in 19 patients. The overall clinical effectiveness rate was 52% for intramuscular injection and 79% for intravenous injection. In overall clinical effectiveness, effect on improvement of pyuria and bacteriuria and bacteriological response, no significant difference was noted statistically between the two treated groups.

Side effects were evaluated in 47 patients with intramuscular AMK and in 30 patients with intravenous AMK. There was no subjective clinical evidence of toxicity. No significant difference was noted statistically between the two groups.

There was no significant difference in the clinical efficacy and safety between intravenous and intramuscular AMK if it was administered at adequate speed and dose.

緒 言

amikacin (以下 AMK と略す) は、ブリストル萬有研究所において開発されたアミノ配糖体抗生物質であり、kanamycin A の 2-deoxystreptamine 部分の 1 位のアミノ基を L(-)- γ -amino- α -hydroxybutyric acid でアシル化した構造を有している (Fig. 1). 本剤は筋注用抗生物質であり、静脈内点滴投与は一般化されていない。今回、われわれは複雑性尿路感染症の患者に対して本剤の静脈内点滴投与を行ない、その基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

基 礎 的 検 討

1. 抗菌力

a. 材料および方法

1978年1月より12月までの間に広島大学医学部附属

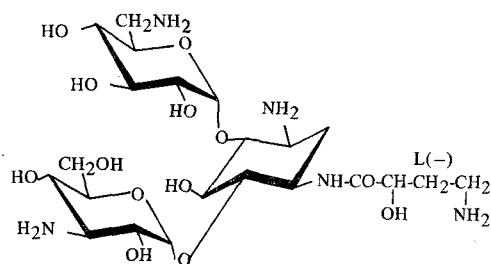


Fig. 1. Structure of AMK

病院泌尿器科を受診した尿路感染症患者より分離した *E. coli* 50株, *P. aeruginosa* 26株および *Serratia* 2株を用い, AMK の MIC を gentamicin (GM) および dibekacin (DKB) の MIC と比較検討した。なお, MIC の測定方法は日本化学療法学会標準法¹⁾に従って施行した。

b. 研究成績 (Table 1, Fig. 2~5)

E. coli 50株において、 10^8 CFU/ml の接種菌量で AMK の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、GM, DKB のほうが2段階優れていた。 10^6 CFU/ml の接種菌量でも AMK の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、GM, DKB の抗菌力より劣っていた。

P. aeruginosa 26株, *Serratia* 21株に対する薬剤の MIC を AMK, GM, DKB の相関で見ると、*P. aeruginosa* では GM とはほぼ相関していたが、DKB に高度耐性のものにも AMK には感受性がみられた。*Serratia* では、GM, DKB に高度耐性のものにも AMK には強い感受性がみられ、AMK に高度耐性株は認められなかった。

以上のとおり、AMK の抗菌力は、*E. coli*, *P. aeruginosa* に対して GM, DKB とほぼ同程度かやや劣るが、*Serratia* に対しては GM, DKB より優れており、特に高度耐性を示す株はみられなかった。

2. 血中濃度と尿中濃度

a. 対象および方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および広島総合病院泌尿器科の入院患者9例で、性別は男子6例、女子3例である。腎機能は内因性クレアチニン・クリアランス（以下 Ccr と略す）を指標とした。

Ccr が 100 ml/min 以下で 70 ml/min 以上の軽度腎機能低下症例を group I とし、Ccr が $50 \sim 70 \text{ ml/min}$ の中等度腎機能障害例を group II, Ccr が 50 ml/min 以下を group III の3群に分類した。投与方法は3群ともに AMK 200 mg を5%ブドウ糖液 250 ml に溶解し、できるだけ正確に1時間で点滴静注投与した。

血中濃度は点滴終了後15分、45分、75分、105分、135分および225分に採血し、また一部の症例では1日に AMK 200 mg を5%ブドウ糖液 250 ml に溶解して点滴静注し、1日2回、5日間連続投与し、第5日目に点滴前に採血して AMK の蓄積について検討した。尿中濃度および尿中排泄量は点滴開始後0~1時間、以後は30分ごとに5時間まで採取した尿について測定した。

AMK の濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法で行ない、標準曲線は血中濃度では人血清を、尿中濃度は $1/15\text{M}$, pH 8.0 のリン酸緩衝液を使用して作製した。

b. 研究成績

1) 血中濃度 (Table 2, Fig. 6)

各群の平均血中濃度は点滴終了後15分にピークがみられ、その値はそれぞれ I 群 $17.3 \mu\text{g/ml}$, II 群 $14.1 \mu\text{g/ml}$, III 群 $19.4 \mu\text{g/ml}$ で、点滴終了後225分の血中濃度はそれぞれ $4.35 \mu\text{g/ml}$, $3.88 \mu\text{g/ml}$, $7.41 \mu\text{g/ml}$ であった。また各群の血中濃度半減期（平均）は、I 群1.62時間、II 群1.79時間、III 群2.19時間となり、腎

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates to AMK, GM, and DKB

Organisms (No. of strains)	Antibiotics	Inoculum size(CFU/ml)	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400 \leq
<i>E. coli</i> (50)	AMK	10^8				4	34	11					1
	GM		1	3	23	22	1						
	DKB				1	21	27	1					
	AMK	10^6			3	36	8	3					
	GM		1	38	9	2							
	DKB				17	29	4						
<i>P. aeruginosa</i> (26)	AMK	10^8				2	8	10			4	2	
	GM					15	6			1	1	3	
	DKB				2	8	7				2	2	5
	AMK	10^6			4	16	2			2	2		
	GM			3	12	5	1		1	2	2		
	DKB			2	13	4			1		1	4	1
<i>Serratia</i> (21)	AMK	10^8			7	3	1	1	2	7			
	GM				11		1				1	8	
	DKB				11		1				1	8	
	AMK	10^6			11			2	8				
	GM		1	2	8		1				1	8	
	DKB		1	2	8		1				1	8	

AMK	$\mu\text{g/ml}$										
	400 \leq										
	200										
	100								2		
	50			1			1				
	25										
	12.5										
	6.25			1				1			
	3.13	1	12	1	1			1			
	1.56	2		2							
	0.78										
	≤ 0.39										
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400 \leq
GM											

Fig. 2. Correlation of MICs between AMK and GM
(*P. aeruginosa* : 10^6 CFU/ml)

機能障害の程度の強さとともに延長していた。しかし、本剤を1回200mg点滴静注、1日2回、連日投与の5日目の血中濃度はいずれの群とも $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

2) 尿中濃度および尿中排泄率 (Table 3, Fig. 7)

尿中濃度の推移は点滴終了後1時間から2½時間にピークを示し、その値はI群769.7 $\mu\text{g/ml}$ 、II群855.3 $\mu\text{g/ml}$ 、III群475.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴終了後から4時間の尿中濃度は200 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示していた。点滴開始後5時間までの平均尿中回収率は、I群75.2%、II群61.4%、III群50.4%であった。

以上 AMK の点滴静注投与による血中濃度、尿中

濃度の推移を述べたが、腎機能低下症例においてもCcrが30 ml/min以上であれば血中濃度半減期に軽度の延長を認めるのみで、薬剤の蓄積傾向は認められなかった。尿中濃度も投与後5時間では100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す良好な成績であった。

臨床的検討

1. 対象および投与方法

対象疾患は尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、症例は1979年6月から同年12月までに広島大学医学部附属病院および関連病院の泌尿器科に入院した16歳以上の上記対象疾患の患者である。な

$\mu\text{g/ml}$											
400 \leq											
200										2	
100									1	1	
50											
25											
12.5											
6.25							1				1
3.13		1	10	4						1	
1.56		1	3								
0.78											
≤ 0.39											
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400 \leq

DKB

Fig. 3. Correlation of MICs between AMK and DKB
(*P. aeruginosa* : 10^6 CFU/ml)

お、以下にあげた各条に該当する症例は除外症例として、臨床効果判定には加えなかった。

(1) 妊娠または肝障害、腎障害、第8脳神経障害などがある患者。

(2) アミノ配糖体系抗生剤、ポリペプチド系抗生剤などの腎障害を起こす可能性のある抗生剤を長期にわたり継続して投与した患者。

(3) アミノ配糖体系抗生剤に対して過敏症の既往歴がある患者。

(4) 複雑性尿路感染症における薬効評価基準の患者条件に合致しない患者。

今回、AMK投与の対象となった患者は50例で、そ

のうち点滴静注症例19例、筋注症例31例であり、各症例の詳細はTable 4に一括して示した。

薬剤の投与方法は1回200mgを5%ブドウ糖溶液250mlに溶解して1時間で点滴静注し、1日2回、5日間投与、あるいは1回200mg筋注、1日2回、5日間投与した。投与方法の選択は各研究機関に一任した。

2. 臨床効果の判定およびデータ解析法

臨床効果の判定はUTI研究会の薬効評価基準(第2版)²⁾に準じて行なった。データの解析は χ^2 検定法、Fisherの直接確立計算法を用いて行なった。この場合の危険率は両側危険率を用い、危険率5%を有意水準

$\mu\text{g/ml}$												
400 \leq												
200												
100												
50												
25			7		1							
12.5			1							1		
6.25												
3.13												
1.56	1	2							1	7		
0.78												
≤ 0.39												
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400 \leq	

GM

Fig. 4. Correlation of MICs between AMK and GM
(Serratia : 10^6 CFU/ml)

とした。

3. 臨床成績

AMK を点滴静注した19症例と筋注した31症例、合計50例について、総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果および細菌学的効果の検討を行った。

a. 総合臨床効果 (Table 5~7)

UTI 薬効評価基準に従って総合臨床効果を点滴静注、筋注の全症例についてみると、著効6例、有効25例で、有効率62%であった。総合臨床効果を投与方法別に検討すると、点滴静注例は著効2例、有効13例で、有効率79%であり、筋注例は著効4例、有効12

例で、有効率52%であった。有効率では点滴静注例のほうが筋注例より優れていたが、統計学的には両者の間に有意の差は認められなかった (Table 5)。

投与方法別に疾患病態および臨床効果について検討した。点滴静注、筋注の全症例について混合感染の有無と臨床効果との関係を見ると、単独感染例は著効4例、有効18例で、有効率65%であり、混合感染例は著効2例、有効7例で、有効率56%であった。つぎに単独感染例と混合感染例に分けて、それぞれについて投与方法別に有効率をみると、単独感染例では点滴静注例は著効1例、有効10例で、有効率85%であり、筋注例では著効3例、有効8例で、有効率52%であっ

AMK	$\mu\text{g/ml}$											
	400 \leq											
	200											
	100											
	50											
	25					1				7		
	12.5									1		1
	6.25											
	3.13											
	1.56					1	2					8
	0.78											
	≤ 0.39											
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400 \leq	

DKB

Fig. 5. Correlation of MICs between AMK and DKB
(Serratia : 10^6 CFU/ml)

た。混合感染例では点滴静注例は著効1例、有効3例で、有効率67%であり、筋注例では著効1例、有効4例で、有効率50%であった。単独感染例、混合感染例ともに有効率では点滴静注のほうが優れていた。しかし、これらの投与方法別有効率の差は、統計学的に両者の間に有意の差は認められなかった (Table 6)。

つぎに、個々の疾患病態群について治療効果を比較してみると、すべての疾患病態群で点滴静注例のほうが筋注例より優れた有効率を示した。しかし、統計処理をしてみると、いずれも点滴静注群と筋注群の間に有意の差は認められなかった (Table 6)。

また、留置カテーテルの有無について2群に分けて

総合臨床効果をみてみると、カテーテル留置例の点滴静注の有効率は100%、筋注例のそれは38%であり、カテーテル非留置例の点滴静注の有効率は75%、筋注例のそれは57%であった。カテーテル留置例、非留置例ともに点滴静注のほうが筋注より有効率が高かったが、統計学的にはいずれも有意の差は認められなかった (Table 7)。

b. 膿尿に対する効果 (Table 8)

点滴静注と筋注を合わせた全症例の膿尿に対する効果は、正常化6例、改善9例で、正常化を含めた改善率は30%であった。これを投与方法別にみると、点滴静注例では正常化2例、改善6例で、正常化を含めた

Table 2. Serum levels of AMK

Group	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Ccr (ml/min)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						T/2 (hr)	5 days
						75	105	135	165	195	285(min)		
I	1	78	F	55.0	74.2	16.1	12.2	9.12	8.15	6.94	4.43	1.67	
	2	57	M	54.5	76.9	22.4	13.9	10.8	8.61	7.16	4.23	1.17	
	3	76	M	45.0	71.6	13.3	11.5	9.15	8.17	6.23	4.38	2.02	0.87
Mean						17.3	12.5	9.69	8.31	6.78	4.35	1.62	
II	4	50	M	62.5	56.2	16.6	12.9	11.0	10.1	7.90	4.92	1.99	
	5	66	M	68.0	50.6	13.0	10.8	7.56	6.16	4.32	2.10	1.31	
	6	66	M	60.0	61.5	12.7	11.4	8.56	7.67	6.04	4.61	2.08	0.45
Mean						14.1	11.7	9.04	7.98	6.08	3.88	1.79	
III	7	77	M	43.5	36.4	23.2	18.7	14.5	13.2	11.7	10.3	2.44	
	8	66	F	61.0	43.0	13.3	11.1	8.87	8.03	6.08	4.35	1.99	0.20
	9	77	M	42.0	21.4	21.8	13.4	12.2	11.5	10.8	7.57	2.13	
Mean						19.4	14.4	11.9	10.9	9.53	7.41	2.19	

改善率は42%であり、筋注例では正常化4例、改善3例で、正常化を含めた改善率は23%であった。しかし、統計処理をしてみると、両群間に有意の差を認めなかった。

e. 細菌尿に対する効果 (Table 9)

点滴静注と筋注を合わせた全症例の細菌尿に対する効果は、陰性化25例、減少3例で、細菌消失率は50%であった。これを投与方法別にみると、点滴静注例では陰性化12例、減少1例で、細菌消失率は63%、筋注例では陰性化13例、減少2例で、細菌消失率は42%であった。しかし、統計学的には両者の間に有意の差は認められなかった。

d. 細菌学的効果 (Table 10, 11)

AMK の点滴静注あるいは筋注を行なった50症例から69菌株が検出され、そのうち55株 (80%) が消失し、14株 (20%) が存続した。これを投与方法別にみると、点滴静注による消失率は85%、筋注による消失率は76%であった。つぎに、各菌種ごとに点滴静注、筋注による消失率を統計処理してみると、すべての菌種で投与方法別による細菌消失率に有意の差を認めなかった (Table 10)。

AMK 投与後23菌株の出現菌を認めた。これを投与方法別にみると、点滴静注で10菌株、筋注で13菌株の出現をみた。しかし、その出現頻度、菌種の分布に関して両者の間に大差はなかった (Table 11)。

e. GM 耐性菌症例に対する効果

disc 感受性試験により、臨床効果を検討した50症例から分離された69株中9株に GM 耐性菌が認められ、その内訳は *P. aeruginosa* 1株、*Pseudomonas* 2株、*Serratia* 2株、*E. coli* 1株、*Enterobacter* 2株および

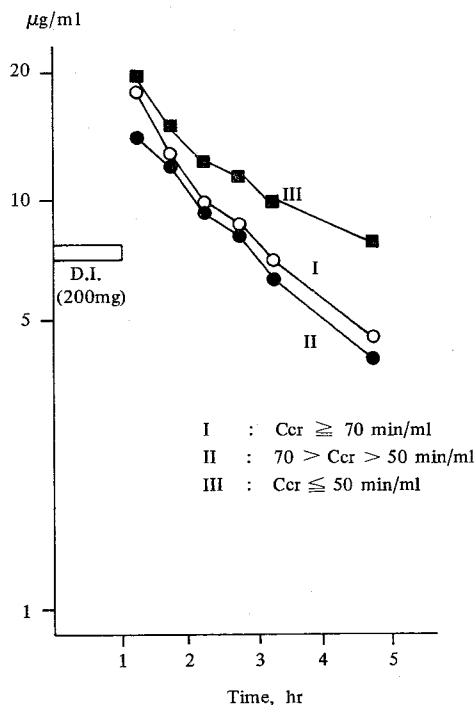


Fig. 6. Mean Serum Concentration of AMK

Proteus mirabilis 1株であった。これら GM 耐性菌による感染症に対する臨床効果は著効2例、有効5例、無効2例で、有効率は78%であった。また、投与方法別にみると、点滴静注では3例 (Table 4 の症例番号11, 13, 18) はすべて有効、筋注での6例 (Table 4 の症例番号27, 29, 41, 44, 48, 49) は著効2例、有効2例、無効2例であった。

Table 3. Urinary levels and excretions of AMK

Case	Urinary concentration (μg/ml)										Recovery rate(%)
No.	0-1	1-1½	1½-2	2-2½	2½-3	3-3½	3½-4	4-4½	4½-5	(0 - 5 hr)	
1	—	347 (24.3)*	236 (36.6)	204 (16.3)	200 (12.6)	225 (13.1)	182 (3.6)	252 (14.7)	212 (16.3)	68.7 %	
2	194 (37.6)	363 (33.2)	925 (15.7)	1135 (9.64)	1070 (11.8)	730 (9.12)	232 (33.7)	54.2 (8.2)	59.0 (6.0)	82.5	
3	508 (15.2)	812 (12.2)	1130 (22.6)	970 (29.1)	617 (24.7)	485 (5.8)	577 (12.7)	549 (16.5)	508 (10.2)	74.5	
Mean	351 (26.3)	507.3 (23.2)	763.7 (25.0)	769.7 (18.3)	629 (16.4)	480 (9.3)	330.3 (16.7)	285.1 (13.1)	259.7 (10.8)	75.2	
4	447 (31.5)	656 (21.0)	954 (18.1)	942 (14.1)	774 (11.6)	820 (10.7)	677 (10.5)	280 (8.11)	205 (8.72)	67.2	
5	678 (23.7)	1310 (18.3)	606 (8.48)	799 (14.4)	492 (7.87)	644 (9.01)	604 (9.66)	410 (7.38)	442 (8.40)	53.6	
6	343 (40.1)	600 (25.2)	565 (13.0)	406 (15.0)	177 (6.49)	203 (7.01)	111 (7.07)	69.7 (6.48)	67.2 (6.21)	63.3	
Mean	489.3 (31.7)	855.3 (21.5)	708.3 (13.2)	715.7 (14.5)	481 (8.65)	555.7 (8.91)	464 (9.08)	253.3 (7.32)	238.2 (7.78)	61.4	
7	12.5 (3.35)	140 (0.96)	140 (10.6)	416 (13.6)	453 (11.1)	408 (11.8)	374 (8.22)	299 (3.89)	322 (7.08)	35.3	
8	637 (41.4)	357 (15.7)	372 (20.1)	303 (9.7)	178 (14.4)	87.9 (10.1)	77.7 (6.14)	65.8 (6.77)	98.5 (8.97)	66.6	
9	—	587 (17.6)	556 (11.1)	707 (14.1)	761 (13.7)	796 (8.0)	373 (9.40)	282 (16.4)	225 (9.0)	49.2	
Mean	324.8 (22.4)	361.3 (11.4)	356 (13.9)	475.3 (12.5)	464 (13.1)	430.6 (9.97)	274.9 (7.92)	215.6 (9.02)	215.2 (8.35)	50.4	

*Numbers in parenthesis indicated mg of AMK excreted in urine

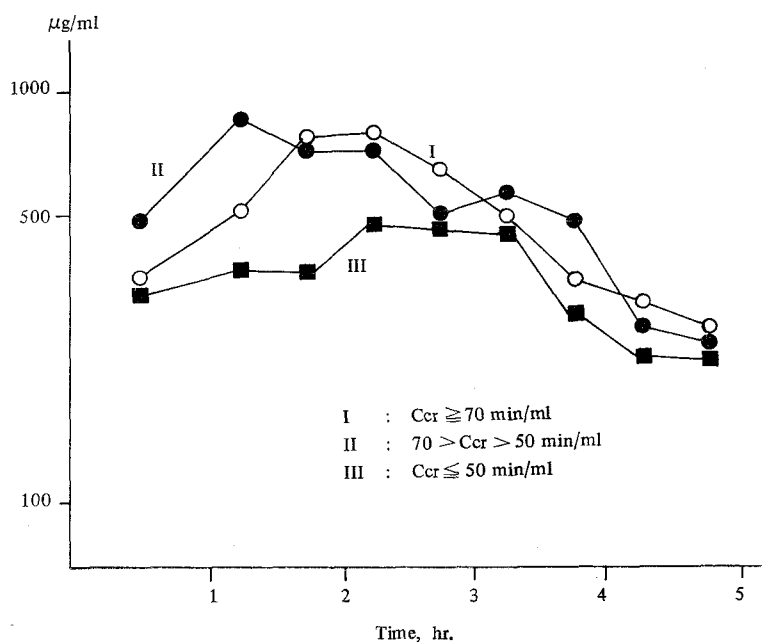


Fig. 7. Mean urinary concentration of AMK

Table 4. Clinical summary of complicated UTI cases treated with Amikacin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria		Evaluation **		
			Underlying condition			Dose gx/day	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr	Side effects
1	77	M	Chr. urethrocystitis Prostatic cancer	-	G-6	0.2 x 2 D.I.V.	5	+++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	M	F	-
2	77	M	Chr. cystitis Chr. pyelonephritis Bladder cancer	+	G-1	" "	"	+++ ++	<i>Serratia marcescens</i> <i>Candida</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵ 10	M	M	-
3	66	F	Chr. pyelonephritis Lt. renal stone Lt. hydronephrosis	-	G-3	" "	"	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴	P	P	-
4	41	F	Chr. pyelonephritis Lt. ureteral stone	-	G-3	" "	"	++ ±	<i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁴ 0	M	M	-
5	70	M	Chr. urethrocystitis Urethral stricture	-	G-4	" "	"	+ +	<i>P. morganii</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁴ 3x10	M	F	-
6	68	M	Chr. cystitis Bladder cancer	-	G-4	" "	"	+ ±	<i>P. cepacia</i> <i>Candida</i>	10 ⁴ 2x10	M	F	-
7	58	F	Chr. urethrocystitis Urethral stricture Chr. pyelonephritis	-	G-4	" "	"	± - ++	<i>E. coli</i> (-) <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 0 10 ⁴	E	E	-
8	34	M	Neurogenic vesical dysfunction Urethral diverticulum Acute pyelonephritis	-	G-3	" "	"	± +++	(-) <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	0 10 ⁵ 10 ²	M	E	-
9	70	M	BPH Chr. urethrocystitis	-	G-6	" "	"	- +++	(-) <i>P. aeruginosa</i>	0 10 ⁶	E	E	-
10	77	M	BPH Bladder stone	-	G-4	" "	"	++ ++	(-) Enterobacter	0 10 ⁷	M	M	-
11	62	M	Chr. urethrocystitis BPH	-	G-2	" "	"	++ ++	Enterobacter (-)	0 10 ⁵	M	M	-
12	68	M	Chr. urethrocystitis BPH Bladder stone	-	G-2	" "	"	+++ ++	<i>P. aeruginosa</i> Enterobacter	10 ⁵ 10 ⁴	P	M	-
13	73	M	Chr. urethrocystitis BPH	-	G-2	" "	"	++ ±	<i>P. aeruginosa</i> Enterobacter <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	M	M	-
14	68	M	Chr. cystitis Bladder diverticulum	-	G-6	" "	"	+++ +++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>Corynebacterium</i>	1.5x10 ⁸ 5x10 ⁶ 6x10 ³	P	M	-
15	29	M	Chr. cystitis Bladder cancer	+	G-1	" "	"	+ +	<i>S. epidermidis</i> (-)	2x10 ⁴ 0	M	F	-
16	63	F	Acute pyelonephritis Bladder cancer	+	G-5	" "	"	+++ ++	<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i> (-)	6x10 ⁴ 5x10 ⁴ 0	M	E	-
17	69	M	Chr. urethrocystitis BPH	-	G-2	" "	"	+++ +	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	7x10 ⁴ 3x10 ²	M	M	-
18	69	M	Chr. cystitis Bladder cancer	-	G-6	" "	"	++ ±	<i>K. pneumoniae</i> Enterobacter <i>S. marcescens</i> (-)	2x10 ⁵ 8x10 ⁵ 3x10 ⁵ 0	M	E	-
19	65	M	Acute pyelonephritis Chr. cystitis Bladder cancer	-	G-6	" "	"	+++ +++	<i>K. pneumoniae</i> Flavobacterium <i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> Flavobacterium	4x10 ⁴ 7x10 ⁴ 1.5x10 ⁵ 2x10 ² 8x10 ⁴	P	F	-
20	64	M	Acute pyelonephritis Chr. cystitis Urethral stricture BPH	-	G-4	0.2 x 2 I.M.	"	++ ±	<i>P. cepacia</i> (-)	10 ⁴ 0	M	M	-
21	64	M	Chr. urethrocystitis Bladder cancer	-	G-4	" "	"	++ +	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁴ 2x10	M	F	-
22	63	M	Chr. cystitis Bladder cancer	-	G-4	" "	"	+++ +	<i>Citrobacter diversus</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ 10	M	M	-
23	43	M	Chr. urethritis Urethral injury	-	G-4	" "	"	+ +	Enterobacter Enterobacter	10 ⁵ 1.5x10 ²	M	M	-
24	66	M	Chr. urethrocystitis BPH	-	G-2	" "	"	+ +	<i>P. cepacia</i> (-)	10 ⁴ 0	M	F	-
25	63	M	Chr. pyelonephritis Bladder cancer	-	G-3	" "	"	+++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>Pseudomonas</i>	10 ⁵ 10 ⁴	P	P	-

26	68	M	Chr. urethrocystitis BPH	-	G-2	"	"	"	+++	<u>Proteus</u>	10 ⁷	P	M	-
									+++	<u>Proteus</u>	10 ³			
27	76	M	Chr. cystitis BPH	+	G-5	"	"	"	++	<u>E. coli</u>	10 ⁷	P	M	-
				(urethra)					++	<u>Proteus</u>	10 ⁷			
										<u>S. faecalis</u>	10 ⁷			
28	51	M	Chr. pyelonephritis	-	G-6	"	"	"	+++	<u>Pseudomonas</u>	10 ⁶	M	E	+
										<u>E. coli</u>				
			Rt. ureteral stone						+	<u>S. epidermidis</u>	10 ³			
										<u>S. faecalis</u>				
29	65	M	Chr. urethrocystitis Chr. pyelonephritis Prostatic cancer Bilateral VUR	+	G-1	"	"	"	+++	<u>Pseudomonas</u>	10 ⁶	P	P	-
				(urethra)					+++	<u>Pseudomonas</u>	10 ⁷			
30	71	M	Chr. urethrocystitis	-	G-6	"	"	"	++	<u>S. marcescens</u>	10 ⁵	P	P	-
										<u>Pseudomonas</u>	10 ⁶			
			BPH						+++	<u>Pseudomonas</u>	10 ⁶			
31	73	M	Chr. urethrocystitis	+	G-1	"	"	"	++	<u>Proteus</u>	10 ⁷	P	P	(-)
				(urethra)					++	<u>E. coli</u>	10 ⁶			
32	18	M	Chr. urethrocystitis Balanoposthitis	-	G-4	"	"	"	+	<u>Pseudomonas</u>	10 ⁶	E	E	(-)
									-	<u>S. epidermidis</u>	< 10 ³			
33	73	M	Chr. cystitis	+	G-5	"	"	"	+++	<u>E. coli</u>	2.5x10 ⁴	M	E	(-)
										<u>S. epidermidis</u>	2x10 ⁴			
			Bladder cancer	(urethra)					++	(-)	0			
34	77	M	Chr. cystitis	-	G-6	"	"	"	+++	<u>P. cepacia</u>	1.5x10 ⁵	P	M	(-)
										<u>P. aeruginosa</u>	2x10 ⁵			
										<u>Corynebacterium</u>	8x10 ³			
			BPH						++	<u>P. cepacia</u>	1.5x10 ⁴			
35	80	M	Chr. urethrocystitis BPH	-	G-2	"	"	"	+++	<u>S. epidermidis</u>	1.5x10 ⁶	P	P	(-)
									+++	<u>P. cepacia</u>	2x10 ⁶			
36	66	M	Chr. cystitis	-	G-6	"	"	"	+++	<u>S. epidermidis</u>	4x10 ⁴	M	E	(-)
										<u>Corynebacterium</u>	2x10 ⁵			
			Bladder carcinoma						++	(-)	0			
37	66	M	Chr. cystitis	-	G-6	"	"	"	++	<u>K. pneumoniae</u>	8x10 ²	M	E	(-)
										<u>S. marcescens</u>	5x10 ⁴			
			BPH						++	(-)	0			
38	77	M	Chr. cystitis	-	G-6	"	"	"	+++	<u>K. pneumoniae</u>	6x10 ⁵	P	M	(-)
										<u>S. faecalis</u>	2x10 ⁷			
			BPH						++	<u>P. cepacia</u>	5x10 ⁵			
39	56	M	Chr. cystitis	-	G-6	"	"	"	++	<u>S. epidermidis</u>	3x10 ⁴	E	E	(-)
										<u>Corynebacterium</u>	8x10 ³			
			Ureteral cancer						-	(-)	0			
40	66	M	Chr. urethrocystitis	-	G-6	"	"	"	+++	<u>K. pneumoniae</u>	6x10 ⁵	P	M	(-)
										<u>Pseudomonas</u>	5x10 ⁵			
			BPH						+++	<u>Pseudomonas</u>	5x10 ⁴			
41	36	M	Chr. urethritis	-	G-4	"	"	"	+	<u>P. aeruginosa</u>	10 ⁴	E	E	(-)
			Urethral injury						-	(-)	0			
42	77	M	Chr. pyelonephritis	+	G-1	"	"	"	+++	<u>P. aeruginosa</u>	10 ⁴	M	M	(-)
				(urethra)					+++	(-)	0			
			Prostatic cancer											
43	76	M	Chr. cystitis	-	G-2	"	"	"	+++	<u>E. coli</u>	10 ⁵	P	M	(-)
									++	<u>S. faecalis</u>	4x10 ⁴			
			BPH						+++	<u>Enterobacter</u>	3x10 ⁴	M	M	(-)
44	69	M	Chr. cystitis	-	G-2	"	"	"	++	<u>E. coli</u>	3x10 ²			
45	67	M	Chr. urethrocystitis	+	G-1	"	"	"	+	<u>Enterobacter</u>	10 ⁴	P	F	(-)
				(urethra)					++	<u>Enterobacter</u>	10 ⁴			
			BPH						++	<u>P. aeruginosa</u>	10 ⁵	P	F	(-)
46	71	M	Chr. pyelonephritis	+	G-1	"	"	"	+	<u>S. epidermidis</u>	10 ³			
				(urethra)					++	<u>P. mirabilis</u>	10 ⁴			
			Prostatic cancer											
47	71	M	Acute pyelonephritis	-	G-3	"	"	"	++	<u>S. epidermidis</u>	2x10 ⁴	P	M	(-)
			BPH											
			Urethral stricture											
48	72	M	Chr. cystitis	-	G-2	"	"	"	+++	<u>P. mirabilis</u>	10 ⁵	M	M	(-)
									++	(-)	0			
			BPH											
49	46	M	Acute pyelonephritis	+	G-1	"	"	"	++	<u>S. marcescens</u>	10 ⁶	E	E	(-)
				(urethra)					-	(-)	0			
			Urethral stricture											
			Prostatic stone											
50	77	M	Chr. cystitis	-	G-2	"	"	"	+++	<u>S. epidermidis</u>	10 ⁴	P	P	(-)
									+++	<u>S. epidermidis</u>	5x10 ³			
			Bladder stone											
			BPH											

* Before treatment
* After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr : Doctor's evaluation

Table 5. Overall clinical efficacy

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria	Route				
Eliminated	DIV	2	4	6	12 (63%)
	IM	4	2	7	13 (42%)
Decreased	DIV			1	1 (5%)
	IM			2	2 (6%)
Replaced	DIV		2	2	4 (21%)
	IM		1	8	9 (29%)
Unchanged	DIV			2	2 (11%)
	IM			7	7 (23%)
Efficacy on pyuria	DIV	2 (11%)	6 (32%)	11 (58%)	19
	IM	4 (13%)	3 (10%)	24 (77%)	31
	DIV	2 (11%)	Overall effectiveness rate	Statistical analysis	
Excellent	IM	4 (13%)			
Moderate	DIV	13 (68%)	DIV	15/19 (79%)	N.S.
	IM	12 (39%)			
Poor	DIV	4 (21%)	IM	16/31 (52%)	
	IM	15 (48%)			

4. 副作用

副作用の検討は前記の投与量、投与期間について行ない、対象は臨床効果を検討した50例と薬剤は規定通りに投与されたが、薬効評価基準から除外された27例を合わせた計77例について行なった。症例番号1～19、51～61の計30例は点滴静注症例、症例番号20～50、62～77の計47例は筋注症例である。

a. 自覚的副作用

77例全例とも従来から報告されている悪心、かゆみ、耳鳴りなどの自覚症状としての副作用の発現は認められなかった。

b. 臨床検査値の異常 (Table 12, 13)

AMK 投与前後の臨床検査値の異常は、各研究参加機関の正常値を参考として判定した (Table 12)。

AMK 投与前後の臨床検査値の変化を、(1)正常値内での変化、(2)改善される方向への変化、(3)正常値から異常値への変化、(4)異常値内の変化で増悪の方向への変化の4型に分類し、そのうち悪化方向への変化である(3)、(4)について検討した (Table 13)。このうち2症例の臨床検査値の4変化が投薬による影響を疑わせ

るものであった。1例は症例番号14の患者で、GPTが38から60に変化したが、他の臨床検査値には著変なかった。他の1例は症例番号76の患者で、GOTが39から57、GPTが73から118、alkaline phosphataseが10.6から15.0に変化した症例である。いずれも投与終了後1週間以内に投与前の値にまで復した。その他の症例の臨床検査値の変化は、投薬とは無関係と考えるのが妥当と判定された。臨床検査値の異常な変動は上記の2例のみで、肝機能に関するもののみであった。また、AMKの投与方法別による異常値の発生頻度に有意の差は認められなかった。

考 察

近年、数多くの抗生物質の開発がなされてきたが、従来のペニシリン系およびセファロsporin系抗生物質に対して耐性を示すグラム陰性桿菌の増加が目立ち、とくに弱毒菌として取り扱われてきた *P. aeruginosa*, *Serratia* などの多剤耐性菌の増加傾向が認められている^{3,4)}。複雑性尿路感染症の起炎菌に多剤耐性菌が多く、この治療に際して有効な抗生物質としては GM

Table 6. Overall efficacy classified by type of infection

	Group	Route	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate	Statistical analysis
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	DIV	2 (11%)		2		100%	N.S.
		IM	6 (19%)	1	1	4	33%	
	2nd group (Post prostatectomy)	DIV	4 (21%)		3	1	75%	N.S.
		IM	7 (23%)		3	4	43%	
	3rd group (Upper U.T.I.)	DIV	3 (16%)		2	1	67%	N.S.
		IM	2 (6%)			2	0%	
	4th group (Lower U.T.I.)	DIV	4 (21%)	1	3		100%	N.S.
		IM	6 (19%)	2	4		100%	
	Sub total	DIV	13 (68%)	1	10	2	85%	N.S.
		IM	21 (68%)	3	8	10	52%	
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	DIV	1 (5%)		1		100%	N.S.
		IM	2 (6%)		1	1	50%	
	6th group (No catheter indwelt)	DIV	5 (26%)	1	2	2	60%	N.S.
		IM	8 (26%)	1	3	4	50%	
	Sub total	DIV	6 (32%)	1	3	2	67%	N.S.
		IM	10 (32%)	1	4	5	50%	
Total		DIV	19 (100%)	2	13	4	79%	N.S.
		IM	31 (100%)	4	12	15	52%	

Table 7. Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Indwelling Catheter	Route	No. of cases	Excellent (%)	Moderate (%)	Poor (%)	Statistical analysis
Present	DIV	3	0 (0%)	3 (100%)	0	N.S.
				3 (100%)	(0%)	
	IM	8	1 (13%)	2 (25%)	5	
				3 (38%)	(63%)	
Absent	DIV	16	2 (13%)	10 (63%)	4	N.S.
				12 (75%)	(25%)	
	IM	23	3 (13%)	10 (43%)	10	
				13 (57%)	(43%)	

Table 8. Evaluation of efficacy on pyuria

Route	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Total	Statistical analysis
DIV	2 (11%)	6 (32%)	11 (58%)	19	N.S.
	8 (42%)				
IM	4 (13%)	3 (10%)	24 (77%)	31	
	7 (23%)				

Table 9. Evaluation of efficacy on bacteriuria

Route	Eliminated (%)	Decreased (%)	Replaced (%)	Unchanged (%)	Total	Statistical analysis
DIV	12 (63%)	1 (5%)	4	2	19	N.S.
	13 (68%)		(21%)	(11%)		
IM	13 (42%)	2 (6%)	9	7	31	
	15 (48%)		(29%)	(23%)		

Table 10. Bacteriological response

Isolates	No. of Strains	DIV		No. of Strains	IM		Statistical analysis
		Eradicated	Persisted		Eradicated	Persisted	
<i>Pseudomonas</i> species	7	6 (86%)	1	13	8 (62%)	5	N.S.
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	0	4	4 (100%)	0	—
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	0	3	3 (100%)	0	—
<i>Proteus</i> species	3	2 (67%)	1	5	4 (80%)	1	N.S.
<i>S. marcescens</i>	3	2 (67%)	1	4	3 (75%)	1	N.S.
<i>Enterobacter</i>	2	2 (100%)	0	3	1 (33%)	2	N.S.
<i>Citrobacter diversus</i>				1	1 (100%)	0	—
<i>Flavobacterium</i>	1	0 (0%)	1				—
<i>Strept. faecalis</i>	2	2 (100%)	0	1	1 (100%)	0	—
<i>Staph. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0	5	4 (80%)	1	N.S.
<i>Corynebacterium</i>				3	3 (100%)	0	—
Total	27	23 (85%)	4	42	32 (76%)	10	N.S.

をはじめとするアミノ配糖体抗生物質（以下 AGs）が使用されており、その有用性には異論のないところである。今回、われわれは AMK の抗菌力および点滴静注投与における体内動態の検討とともに、複雑性尿路感染症に対する従来の筋注投与と点滴静注投与による臨床効果を比較検討した。

AMK の抗菌力はい他の AGs とほぼ同程度であるが、*Serratia*, *P. aeruginosa* などの GM 耐性菌に対して優れた抗菌力をもつと報告されている⁵⁻⁷⁾。われわ

れの成績では、*E. coli*, *P. aeruginosa* に対して AMK の抗菌力は GM, DKB とほぼ同程度かやや劣るが、*Serratia* に対しては GM, DKB より優れており、AMK に対する高度耐性株もみられなかった。近年、GM, DKB に対する耐性菌の増加^{8,9)}とともに本剤に対する耐性菌の出現が警告されており⁹⁾、今後その動向に注意すべきと考えられた。

AMK は筋注投与により速やかに血中に移行し、体内で代謝されず、腎に高濃度に分布したあと、活性型

Table 11. Strains* appearing after Amikacin treatment

Isolates	DIV	IM	Statistical analysis
	No. of strains	No. of strains	
Strept. faecalis	3	3	N.S.
Staph. epidermidis		4	
Pseudomonas spieces		3	
E. coli		3	
K. pneumoniae	1		
Enterobacter	2		
Corynebacterium	1		N.S.
Candida	3		
Total	10	13	
Appeared cases/ No. of cases	7/19	12/31	N.S.

* regardless of bacterial count

のまま尿中に排泄される^{10,11)}。本邦では本剤の筋注投与が臨床に広く使用されてきたが、欧米ではしばしば点滴静注投与が行なわれており¹²⁻¹⁴⁾、近年、本邦でもGM, DKB, AMKなどのAGsの点滴静注投与の報告¹⁵⁻²⁰⁾がみられ、その安全性、有用性が認められつつある。すなわち、本剤の健康成人における1時間点滴静注投与時の血中濃度のピークは点滴終了時にみられ、筋注投与のそれとはほぼ一致した血中濃度の動態であったと報告²¹⁾されている。一般にAGsの臓器毒性はGMが最も強く、AMKのそれはAGsのうちでは中等度と考えられている^{22,23)}が、その臓器毒性は血中濃度が高くなるほど発現しやすいとされている。したがって、本剤の点滴静注投与方法が、投与量、注入速度、投与間隔を考慮すれば、従来の筋注投与に比較して臓器毒性を発症しやすいか否かは、さらに検討を要することと思われる。AGsは腎排泄型の抗生物質であり、腎機能障害に伴って血中半減期が延長し、体内に停滞、蓄積が起これ、副作用を招来することがある。腎機能障害時のAGsの投与方法については数多くの報告²⁴⁻²⁷⁾があるが、一般にはCcrを指標とした腎機能障害の程度に応じた投与量の減少および投与間隔の延長^{10,28,29)}や、簡単なnomogram³⁰⁾が使用されている。われわれはCcrが30~80 ml/minの腎機能障害症例に対して一律に本剤200 mgの1時間点滴静注を行なったところ、腎機能障害の程度に応じて血中半減期が延長していたが、1日2回、5日間投与の5日目の血中濃度には各群で差がなく、体内の蓄積傾向はないと考えられた。本剤の尿中濃度は各群とも投与終了後5時間は200 µg/ml以上を維持しており、充分な殺菌効果を期待しえた。5時間までの尿中回収率は各群とも50%以上と良好であった。Ccrが30 ml/min以下の腎機能障害時のAMK血中半減期は顕著

に延長するので、投与間隔の延長と投与量の減少による投与方法³¹⁾を報告しているが、今回のわれわれの成績では、Ccrが30 ml/min以上あれば本剤の1回200 mg(1時間点滴静注投与)、1日2回、5日間の連続投与は安全と考えられた。

つぎに、AMKを実際に複雑性尿路感染症の患者に点滴静注あるいは筋注により投与し、投与方法別にその臨床効果を検討した。総合臨床効果では点滴静注例は有効率79%、筋注例は有効率52%であり、その層別集計ではいずれも点滴静注例のほうが筋注例より優れた有効率を示したが、統計学的には投与方法による有効率に有意の差は認められなかった。膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、細菌学的効果においてもいずれも有意の差は認められなかった。以上のことにより、AMK点滴静注法は筋注法と比較して少なくとも同程度の効果が期待できるといえる。このことは基礎的検討で述べたごとく、点滴注入速度を規定することにより、AMK点滴静注は筋注とはほぼ同様の血中濃度および尿中回収率の推移を示すという結果から当然の帰結ともいえる。

われわれのAMK点滴静注の成績を他の施設におけるDKB点滴静注の成績^{19,32)}と比較してみると、back ground、効果判定基準などが異なるため多少の無理もあるが、少なくとも同程度の成績は得られたものと考えた。また、他の施設で行なわれたAMK筋注症例³³⁾とわれわれのAMK点滴静注の成績を比較すると、前述と同様の理由で危険はあるが、比較的良好な成績が得られたと考えている。

つぎに、本剤の点滴静注投与による安全性については、自覚的副作用は点滴静注例、筋注例ともになく、従来の発生頻度^{33,34)}に比べて著しく低かった。臨床検査値の異常については、血液所見、血清電解質、BUN、血清クレアチニンなどには投薬によると思われる変化がなく、肝機能に関するGOT、GPT、Al-paseにのみ異常な変化がみられた。Table 13に投薬によると思われる変化を検査項目別、投与方法別に示したが、この結果では投与方法によってもその異常変化の発生頻度に有意の差はなかった。今回の副作用の検討は、従来の副作用発生頻度との比較とともに、その発生頻度が投与方法によって異なるか否かの問題がある。われわれの成績では、点滴静注、筋注の両者の間で副作用発現頻度に有意の差がなく、投与方法自体が副作用の発現に明らかな影響を及ぼすことはないと考えた。以上のように、投与方法別の臨床的検討では、臨床成績、副作用の発生ともに点滴静注と筋注の間に有意の差はなく、したがって、臨床的には両者は単に

Table 12. Laboratory test results (individual data)

Case No.	RBC		Hb	Ht	WBC		Thrombo- cytes	GOT		GPT	Al-Pase		BUN	S-Cr.	Na	K	Cl								
	(x10 ⁴)	(g/dl)	(%)	(x10 ²)	(x10 ⁴)	(U)	(U)	(KA/(IU))	(mg/dl)	(mg/dl)	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)									
[B]	[A]	[B]	[A]	[B]	[A]	[B]	[A]	[B]	[A]	[B]	[A]	[B]	[A]	[B]	[A]	[B]	[A]								
1	406	379	12.3	11.8	36.6	33.6	72	93	14.2	23.8	15	25	4	1 (488) (681)	23.0	23.0	1.6	1.8	136	139	4.6	4.4	100	104	
2	337	333	9.1	8.7	28.3	27.7	97	78	31.9	22.7	38	41	13	9 (123) (120)	11.0	18.0	1.4	1.6	137	137	3.9	4.5	96	97	
3	361	373	10.7	11.3	31.5	32.8	66	67	20.5	20.3	51	54	31	30 (96) (109)	13.0	10.0	1.3	1.0	142	143	4.2	4.4	106	97	
4	415	407	12.3	12.1	35.0	34.7	58	78	26.0	20.0	21	15	17	17 (51) (45)	11.0	13.0	1.5	1.1	143	138	4.4	5.0	104	100	
5	457	462	14.0	13.7	39.3	39.7	59	71	19.2	15.6	31	29	20	22 (103) (129)	9.0	17.0	1.4	1.4	143	139	4.2	4.2	100	104	
6	487	494	15.0	15.1	41.5	43.0	89	85	38.2	30.0	26	46	44	44 (155) (192)	17.0	13.0	1.9	1.2	140	138	4.2	4.6	104	102	
7																		11.0	15.0	0.5	0.7				
8	427	418	13.3	13.3	39.8	38.8	169	44	15.4		19	35	13	42 5.7 4.5	10.0	10.0	0.9	0.6	137		4.6		98		
9	311	320	12.0	11.3	33.0	32.7	125	37			13	7	6	13 5.7 3.4	14.0	13.0	1.0	0.9	133		3.7		96		
10	413		13.8		41.3		56				23		21	10.0			1.3		136		4.6		102		
11	369	392	11.6	12.0	34.5	36.0	59	56	17.0	18.4	19	17	9	9 4.2 5.0	12.7	11.9	1.0	0.9	146	144	4.2	4.3	99	100	
12	385	439	11.6	13.5	33.2	38.7	43	73	28.2	25.0	23	21	13	13 5.5 5.2	15.1	14.0	0.8	1.0	146	144	3.2	4.5	108	103	
13	406	446	12.9	13.5	38.0	40.1	76	89	16.1	26.4	20	18	8	10 4.1 3.9	12.8	12.3	1.1	1.5	148	147	4.5	4.3	110	102	
14	399	405	12.3	14.3	36.7	38.3	104	95	43.0		25	30	38	60 8.8 10.4	14.7	13.5	0.9	1.0	141	136	3.8	4.9			
15	518	581	14.8	16.6	44.2	50.0	103	92	31.0	40.0	24	25	63	51 6.2 4.1	11.3	10.8	1.3	0.9	145	142	4.4	4.3			
16	328	361	9.5	10.2	33.7	32.9	125	107	21.0	19.0	21	28	34	40 7.7 7.4	11.7	10.2	0.9	0.7	142	145	3.4	3.1			
17	413	449	12.5	13.4	35.8	41.8	129	90			15	25	34	40 7.2 6.7	12.8	15.2	0.7	0.8	140	142	4.8	4.9			
18	449	448	13.5	14.0	42.5	42.3	115	122	34.0	26.0	29	23	34	41 13.8 12.9	13.8	16.6	1.0	0.8	137	142	4.1	3.9			
19	384	404	10.8	10.8	35.0	34.6	150	138	68.0	40.0	20	21	28	36 18.3 25.1	14.0	8.6	0.9	0.9	141	135	4.6	4.0			
20	417	418	13.6	13.4	38.9	39.0	75	78	20.3	19.7	28	18	46	25 (76) (85)	21.0	16.0	1.6	1.4	140	142	4.9	4.9	107	102	
21	332	296	9.1	8.0	29.5	26.8	60	59	35.2	37.0	18	16	10	8 (83) (62)	14.0	21.0	2.1	2.2	142	132	3.2	4.6	98	98	
22	493	462	15.2	14.4	44.4	41.9	81	85	16.6	22.2	26	26	39	30		21.0	21.0	2.0	1.9	145	135	4.4	4.6	101	94
23	456	466	14.1	14.0	39.2	40.2	90	85	20.0	21.0	29	27	14	17 (98) (105)	22.0	16.0	1.8	1.5	137	139	4.5	4.1	98	99	
24	465	465	14.8	14.5	41.6	40.9	115	58	18.4	19.1	23	29	14	26 (58) (115)	10.0	11.0	1.2	1.5	130	140	4.0	3.9	103	99	
25	420	426	12.4	13.0	37.0	38.4	112	95	33.3	34.0	41	29	24	24 (112) (132)	16.0	15.0	1.6	1.4	135	137	4.9	4.6	96	98	
26	341	411	10.7	12.5	31.1	37.2	77	86	16.2	28.4	22	22	25	15 8.2 7.4	16.7	17.3	0.9	0.7	147	145	4.7	4.5	108	102	
27	310	366	11.1	12.2	31.2	36.8	43	49	15.5	17.0	61	54	31	34 10.0 11.1	16.2	14.9	0.8	0.8	146	151	3.1	3.3	102	105	
28	456	458	14.7	14.1	39.7	39.4	97	76	27.6	30.7	18	16	25	13 8.1 10.1	15.1	13.1	0.8	0.8	138	145	4.7	4.7	102	102	
29	289	318	9.8	10.8	28.2	31.0	64	79	18.4	42.4	32	17	18	12 7.9 5.8	12.8	20.7	0.9	0.9	144	147	4.1	4.8	106	109	
30	392	393	12.9	12.6	37.9	38.1	56	40	36.6	32.5	103	135	189	175 7.7 6.7	21.4	26.7	1.3	1.5	142	142	5.3	5.1	102	100	
31	396	447	11.1	11.9	34.5	38.7	123	98	30.5	50.0	27	16	17	11 2.6 1.8	10.4	12.7	0.8	0.9	142	144	4.3	4.8	99	99	
32	440	496	13.0	14.5	36.9	41.8	92	104	32.0	40.7	38	18	37	17 7.1 7.3	17.7	18.8	0.9	0.6	139	142	4.5	4.5	99	101	
33	467	459	14.9	13.9	44.4	41.5	90	65			16	18	5	25 8.1 8.1	23.4	17.8	0.5	1.2	135	144	4.5	4.6			
34	388	352	11.4	10.2	35.0	31.4	94	66	23.0	20.0	15	20	49	34 7.8 5.5	15.1	18.7	0.9	1.0	145	142	3.9	3.7			
35	449	449	13.2	13.0	41.2	41.0	112	66			22	21	43	35 10.6 6.8	14.7	16.7	1.2	1.1	145	137	4.1	4.5			
36	483	438	13.8	12.9	42.6	39.8	64	94			16	18	34	25 7.8 8.5	18.6	17.5	1.0	0.9	135	134	4.4	4.3			
37	414	432	13.1	13.7	39.3	40.9	55	62	18.0	21.0	25	17	52	47 9.4 9.2	13.7	16.4	1.0	1.0	140	141	4.2	4.1			
38	371	376	12.1	12.6	37.1	37.6	99	71	19.0	21.0	23	19	34	21 6.4 7.7	17.6	17.4	0.7	1.0	142	145	4.8	4.8			
39	476	429	12.9	11.8	40.1	36.8	113	83	31.0	37.0	15	15	26	4 10.3 7.1	22.5	17.4	1.8	1.3	138	140	4.4	4.1			
40	475	468	14.4	13.4	43.4	43.2	89	71			20	26	38	40 9.6 9.9	17.4	12.2	1.1	0.8	146	149	3.8	4.3			
41	349	416	9.6	10.5	29.7	33.6	99	71			22	35	17	29 12.1 12.2	11.9	14.3	0.5	0.5							
42	346	325	10.6	9.6	32.6	30.1	98	116			23	25	6	14 10.3 11.0	25.0	26.7	1.3	1.4							
43	329	407	9.8	12.2	30.1	36.1	79	60			16	21	15	11 8.4 8.4	12.6	16.7	0.8	1.0	136		4.5		98		
44	363	359	12.1	11.8	36.7	36.5	82	73			19	29	9	35 7.2 7.6	8.8	13.7	0.7	1.0	138		4.8		97		
45	400	397	12.2	12.2	36.8	36.6	84	71	20.9		7	11	5	10 4.8 4.8	10.1	15.3	0.8	0.8	137	136	4.4	4.1	100	99	
46	392	401	11.5	11.5	34.7	35.2	85	76	25.7		20	18	4	4 16.1 17.7	15.9	22.0	0.8	0.8	139	141	4.2	4.1	103	103	
47	439	429	13.4	12.6	41.2	39.2	51	38	38.1		13	11	6	8 6.1 5.4	13.0	14.0	0.7	0.7	141	140	4.3	4.6	105	102	
48	338	374	10.6	11.6	31.8	35.6	51	60			23	26	30	29 6.8 7.2	17.9	25.0	0.9	1.0							
49	298	321	9.3	10.1	29.0	33.0	122	56	37.5	29.0	8	11	9	12		32.9	34.5	2.0	1.6	136	141	4.8	4.4	97	101
50	410	388	13.3	12.6	40.7	38.5	73	64			16	19	7	11 7.6 8.2	21.0	14.5	0.9	0.9	142		4.6		104		
51	463	425	14.6	13.4	42.0	39.0	87	84	12.5	15.0	17	31	5	22 (90) (98)	16.0	15.0	1.3	1.6	137	141	5.3	4.2	104	106	
52	400	366	12.0	11.4	37.9	34.2	60	67			22	15	22	14 6.4 5.3	22.0	19.0	0.6	0.8							
53	518	447	15.8	15.0	47.4	44.7	147	76	9.7		119	30	99	56 16.0 16.5	15.0	16.0	1.1	0.8							
54	414																								

Table 13. Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result				Deterioration attributed to drug	
		Deterioration from abnormal value		Deterioration from normal value			
		DIV	IM	DIV	IM	DIV	IM
RBC	72	9	9	2	1	0	0
Hb	72	12	12	2	4	0	0
Ht	72	8	8	1	6	0	0
WBC	72	2	2	3	4	0	0
Thrombocytes	45	0	0	0	1	0	0
GOT	70	1	1	2	1	1	1
GPT	70	1	1	3	0	2	1
Al-Pase	67	4	4	2	4	1	1
BUN	74	3	3	2	5	0	1
S-Cr.	74	1	1	0	0	0	0
Na	55	0	0	0	3	0	0
K	55	0	0	0	1	0	0
Cl	39	0	0	0	0	0	0

手技上の相違だけということになる。もし、手技上の問題として点滴静注が望ましい場合には、その点滴注入速度に注意さえすれば、筋注に代わって点滴静注を行なうことが可能で、かつ筋注と同等の効果が期待できるものと考えた。

結 論

amikacin (AMK) のグラム陰性桿菌に対する抗菌力および腎機能障害時の点滴静注投与における体内動態の検討とともに、複雑性尿路感染症に対する治療効果および副作用について投与方法別（点滴静注法と筋注法）に比較検討し、下記の結果を得た。

1. 抗菌力

AMK の *E. coli*, *P. aeruginosa* に対する MIC は、接種菌量 10^8 CFU/ml でそれぞれ $6.25 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、*Serratia* に対する MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ と $50 \mu\text{g/ml}$ の 2 峰性のピークがみられた。AMK の抗菌力は *E. coli*, *P. aeruginosa* に対して GM, DKB とほぼ同程度であったが、*Serratia* に対しては GM, DKB より優れており、AMK に対してとくに高度耐性を示す菌株はなかった。

2. 血中濃度と尿中濃度

Ccr が $30 \sim 80 \text{ ml/min}$ の腎機能低下症例に対する AMK 200 mg の 1 時間点滴静注投与における血中濃度のピーク値は $12.7 \sim 23.8 \mu\text{g/ml}$ で、血中濃度半減期は $1.17 \sim 2.44$ 時間と腎機能障害の程度に応じて延長した。AMK 1 回 200 mg 点滴静注、1 日 2 回、5 日間投与後の血中濃度は $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以下となり、5 日

間連続投与による蓄積はなかった。尿中濃度は 1 回 200 mg 点滴静注後 5 時間までは $200 \mu\text{g/ml}$ 以上を示し、尿中回収率も良好な成績であった。

3. 臨床効果

投与量 1 日 400 mg を朝、夕の 2 回に分けて 5 日間点滴静注あるいは筋注で投与し、その臨床効果について検討した。総合臨床効果では点滴静注 19 例の有効率が 79%，筋注 31 例の有効率が 52% であったが、両者の間に統計学的には有意の差は認められなかった。また、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、細菌学的効果のいずれにおいても両者の間に有意の差は認められなかった。層別集計においても同様に点滴静注例と筋注例の間に有意の差は認められなかった。

4. 副作用

副作用の検討は点滴静注 30 例、筋注 47 例について行なった。本剤による自覚的副作用は 77 例全例で認められず、投薬によると思われる臨床検査値の異常の発生頻度については、点滴静注、筋注の両者の間に有意の差は認めなかった。

以上の結果から、AMK の点滴静注法はその注入速度を正しく行なえば、筋注法と同様の臨床成績が得られるものと考えた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法。Chemotherapy, 23: 1, 1975.
- 2) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。第 26 回日本化学療法学会総会, 1978.

- 3) 大越正秋・ほか：最近のグラム陰性桿菌に関する統計. *Chemotherapy*, **25**: 480~491, 1977.
- 4) 熊沢浄一：尿路感染症—泌尿器科領域—。治療, **59**: 41~47, 1977.
- 5) 五島瑳智子：細菌の薬剤耐性について. 臨泌, **32**: 403~416, 1978.
- 6) 吉川治哉・ほか：ゲンタマイシン耐性菌におけるアミカシン感受性についての検討. *Chemotherapy*, **27**: 59~63, 1979.
- 7) 島田 馨・ほか：ゲンタマイシン耐性の研究. *Chemotherapy*, **23**: 2599~2604, 1975.
- 8) 那須 勝・ほか：最近の臨床材料から分離した *Serratia marcescens* の化学療法剤感受性. *Chemotherapy*, **25**: 397~404, 1977.
- 9) 上田 泰・ほか：Serratia marcescens に関する基礎的、臨床的研究。第2報、アミノグリコシド系抗生剤に対する感受性の検討. *Chemotherapy*, **28**: 1~8, 1980.
- 10) 大久保滉・ほか：BB-K8 (Amikacin) 粉末剤(用時溶解)と液剤との吸収排泄についての比較. *Jap. J. Antibiotics*, **28**: 283~287, 1975.
- 11) 上田 泰・ほか：Amikacin (BB-K8) に関する臨床的研究. *Chemotherapy*, **23**: 2089~2095, 1975.
- 12) Lode, H. et al.: Pharmacokinetics and clinical studies with amikacin, a new aminoglycoside antibiotic. *J. Inf. Dis.*, **134**: s316~s322, 1976.
- 13) Howard, J.B. et al.: Pharmacological evaluation of amikacin in neonates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **8**: 86~90, 1975.
- 14) Clarke, J.T. et al.: Comparative pharmacokinetics of amikacin and kanamycin. *Clin. Pharm. Therap.*, **15**: 610~616, 1974.
- 15) 植田高彰・ほか：血液疾患の感染症に対する硫酸アミカシンの静脈内投与の経験. *Jap. J. Antibiotics*, **30**: 1021~1025, 1977.
- 16) 厚井文一・ほか：急性白血病の感染症に対する Amikacin (AMK) 大量点滴静注を中心とした併用療法の経験. *Jap. J. Antibiotics*, **32**: 649~654, 1979.
- 17) 土屋 純・ほか：Amikacin 点滴静注の経験. *Jap. J. Antibiotics*, **33**: 711~715, 1980.
- 18) 入山恵津子・ほか：小児科領域感染症に対する Amikacin 点滴静注による治療経験. *小児科診療*, **43**: 211~218, 1980.
- 19) 竹崎 徹・ほか：上部尿路感染症に対する硫酸ジベカシン (DKB) の使用経験—点滴静注法の臨床的検討. 泌尿紀要, **25**: 1205~1209, 1979.
- 20) 斉藤 玲：Tobramycin の点滴静注時における体内動態. *Chemotherapy*, **27**: 184, 1979.
- 21) 沢江義郎・ほか：Amikacin 点滴静注による血中濃度の検討. *Jap. J. Antibiotics*, **33**: 539~548, 1980.
- 22) Barza, M. et al.: Nephrotoxicity of newer cephalosporine and aminoglycosides alone and a rat model. *J. Antimicrob. Chemother.*, **4**: 59~68, 1978.
- 23) Luft, F.C. et al.: Comparative nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics in rat. *J. Inf. Dis.*, **138**: 541~545, 1978.
- 24) Dettli, L. et al.: Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. *Acta. Pharm. Toxicol.*, **29**(Suppl.): 211~224, 1970.
- 25) Giusti, D.L. et al.: Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **7**: 382~387, 1973.
- 26) Chan, R.A. et al.: Gentamicin therapy in renal failure: Anomogram for dosage. *Ann. Inter. Med.*, **76**: 773~778, 1972.
- 27) 浜田 潤・ほか：腎障害時における薬物投与量決定法. 日本臨床, **36**: 374~380, 1978.
- 28) 石崎高志：Pharmacokinetics に基づく抗生物質の投与計画. 総合臨床, **28**: 1472~1480, 1979.
- 29) 斉藤 篤：アミノ配糖体系製剤. 総合臨床, **28**: 1519~1523, 1979.
- 30) 山路武久：腎障害と抗生物質療法. 総合臨床, **28**: 1524~1530, 1979.
- 31) 山作房之輔・ほか：Amikacin (BB-K8) の腎毒性と腎機能障害者の血中動態. *Jap. J. Antibiotics*, **27**: 366~369, 1974.
- 32) 宮川征男・ほか：泌尿器科領域における Dibekacin 静脈内点滴投与に関する臨床的検討. 西日泌尿, **41**: 821~823, 1979.
- 33) 西浦常雄・ほか：複雑性尿路感染症に対する Amikacin と Gentamicin の二重盲検による効果の比較. 日泌尿会誌, **69**: 381~397, 1978.
- 34) Smith, C.R. et al.: Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *New Eng. J. Med.*, **297**: 349~353, 1977.

(1980年12月6日迅速掲載受付)